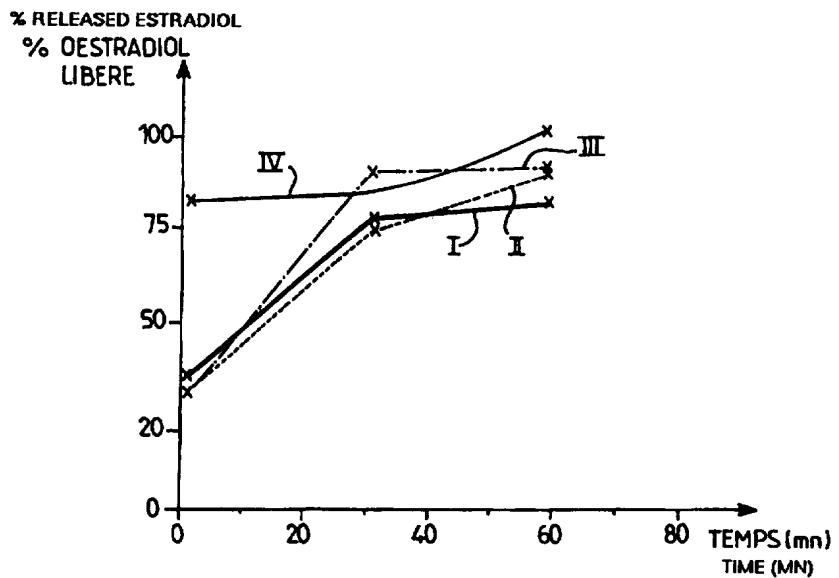


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61K 9/48, 31/565, 31/57</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/37642</b>
			(43) Date de publication internationale: 16 octobre 1997 (16.10.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00612		(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Date de dépôt international: 4 avril 1997 (04.04.97)			
(30) Données relatives à la priorité: 96/04349 5 avril 1996 (05.04.96)		FR	Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATOIRES BESINS ISCOVESCO [FR/FR]; 5, rue du Bourg-l'Abbé, F-75003 Paris (FR).			
(72) Inventeur; et			
(75) Inventeur/Déposant (US seulement): SALIN-DROUIN, Dominique [FR/FR]; 32, rue des Gâtines, F-91370 Verrières-les-Buissons (FR).			
(74) Mandataires: BRUDER, Michel etc.; Cabinet Michel Bruder, 46, rue Decamps, F-75116 Paris (FR).			

(54) Title: ESTRADIOL AND PROGESTERONE-BASED MEDICAMENT

(54) Titre: MEDICAMENT A BASE DE PROGESTERONE ET D'OESTRADIOL



## (57) Abstract

A medicament consisting of a biological medium-soluble capsule containing a micronised progesterone suspended in oil is disclosed, characterised in that the capsule also contains estradiol enclosed in microspheres, also suspended in oil, and which consist of one or more polymers that do not dissolve in oil but that dissolve in a biological medium.

(57) Abrégé

La présente invention concerne un médicament constitué d'une capsule soluble en milieu biologique contenant une progestérone à l'état micronisé en suspension dans de l'huile. Ce médicament est caractérisé en ce que la capsule contient également de l'oestradiol renfermé dans des microsphères également en suspension dans l'huile et qui sont constituées d'au moins un polymère apte à ne pas se dissoudre dans l'huile et à se dissoudre en milieu biologique.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		

**MEDICAMENT A BASE DE PROGESTERONE  
ET D'OESTRADIOL**

5           La présente invention concerne un médicament à base d'oestradiol et de progestérone destiné au traitement de la pathologie ménopausique.

On sait en effet que la carence oestrogénique qui se manifeste pendant la période de la ménopause est parfois 10 difficilement supportable par l'organisme féminin en raison notamment du fait qu'elle est ressentie non seulement au niveau du système nerveux central où elle est responsable de manifestations d'ordre neurovégétatif, telles que des bouffées de chaleur, mais également au niveau de la matrice 15 osseuse.

On a proposé par le passé diverses méthodes d'administration de l'oestradiol et notamment une méthode d'administration par voie percutanée. Le médicament objet de la présente invention est administrable quant à lui par 20 voie orale.

On sait également que, dans le cas d'une oestrogénothérapie, il est habituel d'administrer un traitement de progestérone afin d'éviter notamment les risques d'hyperplasie de l'endomètre.

25           Plutôt que d'imposer au patient une prise séparée de ces deux médicaments on comprendra qu'il est particulièrement intéressant de regrouper ceux-ci dans un seul et même médicament afin d'autoriser leur absorption par une prise unique.

30           On connaît, notamment par le brevet FR-A-2.408.345 des médicaments à base de progestérone qui sont administrables par voie orale. Dans certains de ces médicaments la progestérone se trouve à l'état micronisé en

suspension dans un liquide constitué par de l'huile. Un but de la présente invention est d'inclure à ce médicament une quantité appropriée d'oestradiol.

Une difficulté provient du fait que, pour obtenir 5 une dissolution complète de l'oestradiol dans certaines huiles, et notamment dans l'huile d'arachide, la quantité d'huile nécessaire est telle que la capsule de médicament est alors d'un volume qui rend plus difficile son absorption par l'utilisateur. On peut, bien entendu, 10 diminuer le volume de cette capsule, mais alors la quantité d'huile contenue dans celle-ci est insuffisante pour permettre une dissolution totale de l'oestradiol, si bien que ce dernier risque de recristalliser, ce qui réduit de façon notoire son caractère actif. En effet, il est 15 parfaitement connu que la taille des particules a un effet direct sur l'absorption des molécules lipophiles et donc sur leur activité.

La présente invention a pour but de proposer un moyen permettant de délivrer dans une capsule unique de 20 petites dimensions l'oestradiol et la quantité de progestérone qui doit lui être normalement associée.

La présente invention a ainsi pour objet un médicament constitué d'une capsule soluble en milieu biologique contenant une progestérone à l'état micronisé en 25 suspension dans de l'huile, caractérisé en ce que la capsule contient également de l'oestradiol renfermé dans des microsphères également en suspension dans l'huile et qui sont constituées d'au moins un polymère apte à ne pas se dissoudre dans l'huile et à se dissoudre en milieu 30 biologique.

Dans un mode de mise en oeuvre de l'invention ce polymère est un polymère cellulosique, notamment du type

commercialisé sous la marque "KLUCEL EFEP". Ce polymère peut également être un polymère acrylique notamment commercialisé sous la marque "EUDRAGIT E100".

De façon particulièrement intéressante la demanderesse a établi, ainsi que montré sur les courbes cinétiques de dissolution représentées ci-après, que la vitesse de dissolution de l'oestradiol contenu dans des microsphères est au moins égale, sinon supérieure, à ce qu'elle est à l'état normal, c'est-à-dire dans un état micronisé (autrement dit un état dans lequel les particules ont des dimensions de l'ordre de 5  $\mu\text{m}$ ). Cette propriété est tout particulièrement intéressante dans la mesure où, jusqu'à présent, la mise en microsphères d'une substance active avait pour effet de ralentir la libération de celle-ci.

On décrira ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, diverses formes d'exécution de la présente invention, en référence aux dessins annexés sur lesquels :

La figure 1 est un graphique représentant les courbes de la cinétique de dissolution de l'oestradiol respectivement à l'état micronisé, et à l'état de microsphères dans plusieurs polymères.

La figure 2 est un graphique représentant les courbes de dissolution de l'oestradiol inclus dans des microsphères qui respectivement ont été immersées et non immersées dans l'huile.

Suivant l'invention on a réalisé des microsphères d'oestradiol par des moyens, connus de l'état antérieur de la technique sous la dénomination de "nébulisation" (ou également "spray drying"). Suivant cette technique, on a introduit des particules d'oestradiol au sein d'un grand nombre de microsphères réalisées dans trois polymères

différents (numérotés II à IV). On a soumis chacune de ces trois séries d'échantillons à une dissolution dans un milieu biologique, ou plus précisément dans un modèle de milieu biologique communément admis par les spécialistes, 5 et qui est constitué d'eau additionnée de 0,3% de laurylsulfate de sodium.

On a prélevé des échantillons au cours de cette cinétique, à des intervalles de temps de 1 minute, 30 minutes et 60 minutes, et l'on a mesuré, par une méthode de 10 chromatographie liquide haute performance, le pourcentage d'oestradiol libéré.

On a représenté sur le tableau ci-après les quantités d'oestradiol libérées au cours de cette 15 cinétique, respectivement sur un échantillon témoin constitué d'oestradiol à l'état micronisé (échantillon I) et des trois échantillons II à IV ci-dessus mentionnés :

- Échantillon II : Mélange à 50% en masse d'un polymère acrylique (Marque déposée EUDRAGIT E100) et d'un polyvinyl pyrrolidone (Marque déposée KOLLIDON 30)
- Échantillon III : Mélange à 50% en masse d'un polymère dérivé cellulosique (Marque déposée KLUCEL EFEP) et d'un polyvinyl pyrrolidone (Marque déposée KOLLIDON 30)
- Échantillon IV : Mélange à 50% en masse d'un polymère acrylique (Marque déposée EUDRAGIT RL 100) et d'un polyvinyl pyrrolidone (Marque déposée KOLLIDON 30)

Échantillon	% d'oestradiol libéré		
	1 min	30 min	60 min
Oestradiol micronisé non microencapsulé I	34,5	75,9	80,6
II	30,9	72,6	86,7
III	29,3	89,0	90,0
IV	82	86	100

On a représenté sur la figure 1 la variation du pourcentage d'oestradiol libéré en fonction du temps qui est caractéristique des cinétiques de dissolution de ces quatre échantillons.

L'étude de ce tableau, et des courbes correspondantes qui lui sont associées, montre que les vitesses de dissolution de l'oestradiol renfermé dans des microsphères sont au moins égales, et le plus souvent supérieures, à celles de l'oestradiol micronisé seul. Cette particularité est d'une part particulièrement surprenante puisque l'on sait qu'il est admis par les spécialistes en la matière qu'une substance active enrobée dans une microsphère se libère moins rapidement que lorsqu'elle est non enrobée. Elle est de plus intéressante car elle est de nature, dans certains cas, à favoriser l'absorption de la substance active.

On a ensuite effectué des tests afin de vérifier si l'immersion dans l'huile des microsphères, constituées de différents polymères renfermant des particules d'oestradiol avait une influence sur la cinétique de dissolution de ces particules. Pour ce faire on a réalisé des cinétiques à partir d'une part d'échantillons d'oestradiol sous forme de microsphères ayant été immersés dans une quantité donnée d'huile et d'autre part d'échantillons d'oestradiol sous forme de microsphères n'ayant pas subi d'immersion dans l'huile. On a utilisé des échantillons identiques aux échantillons II et III. Sur le graphique de la figure 2 on a affecté de l'indice ' les échantillons qui ont été immersés dans l'huile.

Pour réaliser cette cinétique on a respecté le rapport des quantités d'oestradiol et d'huile en présence. Ainsi dans la formule de médicament 1mg d'oestradiol étant en contact avec 149mg d'huile d'arachide LIPEX 101, afin de conserver ce rapport, on a mis en présence 60mg d'oestradiol, (soit 600mg de microsphères) avec 9.150mg d'huile d'arachide LIPEX 101.

Après un temps de contact de quelques heures, on a éliminé par un lavage à l'hexane, la phase huileuse qui recouvrait les capsules, puis l'on a effectué une filtration. On a choisi l'hexane en tant que solvant de rinçage car il ne dissout pas l'oestradiol ni aucun des constituants qui forment la microsphère.

Une fois sèches, les microsphères ont été récupérées et la cinétique de dissolution a été réalisée. On a comparé ensuite les cinétiques de dissolution effectuées sur les microsphères préalablement immersées dans l'huile aux cinétiques de dissolution réalisées sur des microsphères non traitées. On a représenté sur la

figure 2 la variation de pourcentage d'oestradiol libéré en fonction du temps qui est caractéristique des séries d'échantillons. On n'observe pas sur cette figure de différence réellement significative entre des microsphères 5 ayant subi ou non l'immersion dans l'huile.

La présente invention est particulièrement intéressante en ce qu'elle permet, à partir d'un médicament, dont quelques années d'utilisation ont démontré le caractère efficace, (à savoir un médicament formé d'une 10 capsule soluble en milieu biologique contenant de l'huile dans laquelle des particules micronisées de progestérone sont en suspension) d'associer un autre principe actif dont l'efficacité a également été démontrée par l'usage, de façon à constituer un médicament bicomposant présentant à 15 la fois les avantages de l'un et de l'autre sans que l'un des médicaments n'ait une interaction sur l'autre et tout en n'imposant pas au patient utilisateur les contraintes propres à l'administration de deux médicaments séparés.

REVENDICATIONS

1.- Médicament constitué d'une capsule soluble en milieu biologique contenant une progestérone à l'état micronisé en suspension dans de l'huile, caractérisé en ce que la capsule contient également de l'oestradiol renfermé dans des microsphères également en suspension dans l'huile et qui sont constituées d'au moins un polymère apte à ne pas se dissoudre dans l'huile et à se dissoudre en milieu biologique.

2.- Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce que ce polymère est un polymère dérivé cellulosique, du type notamment commercialisé sous la marque "KLUCEL EFEP".

3.- Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce que ce polymère est un polymère acrylique du type notamment commercialisé sous la marque "EUDRAGIT E100".

4.- Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le polymère est un polyvinyl pyrrolidone du type notamment commercialisé sous la marque "KOLLIDON".

5.- Médicament suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'huile est de l'huile d'arachide.

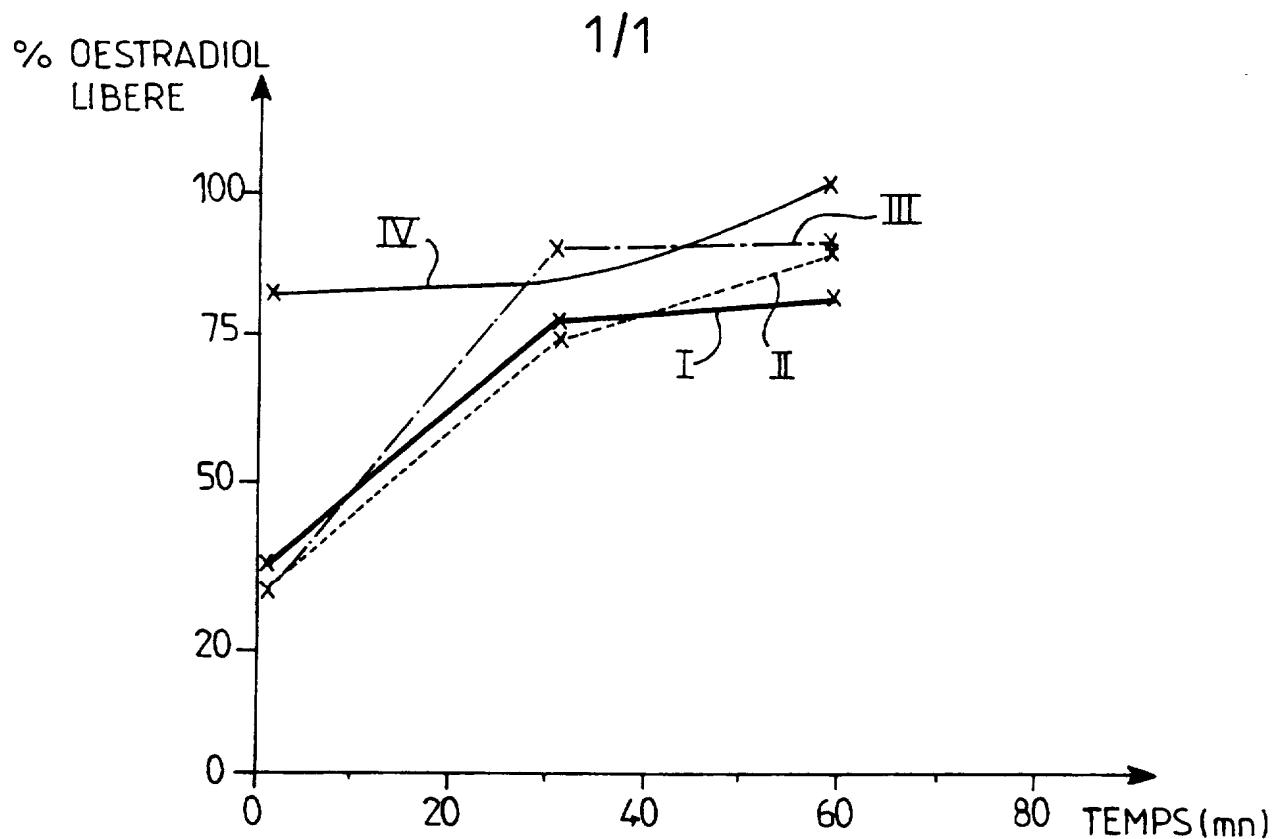


FIG. 1

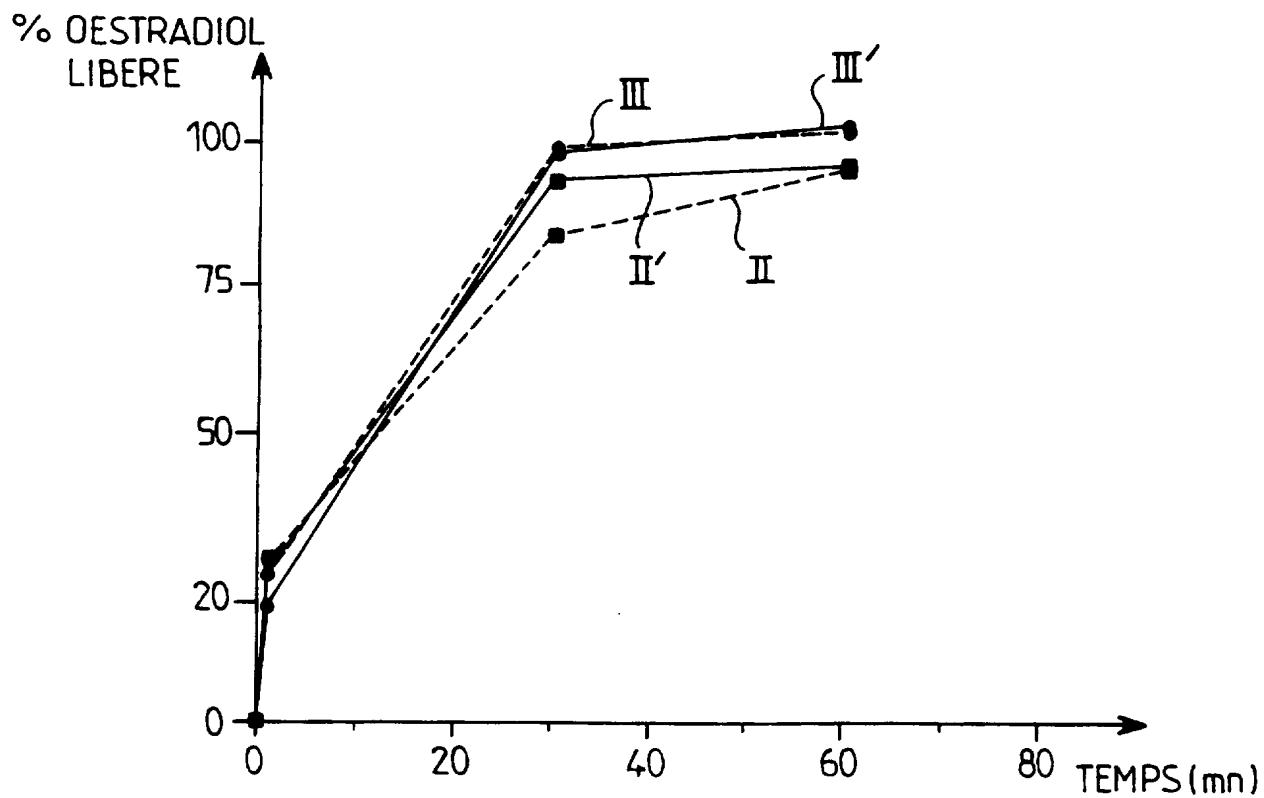


FIG. 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. onal Application No

PCT/FR 97/00612

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**IPC 6 A61K9/48 A61K31/565 A61K31/57**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
**IPC 6 A61K**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 900 734 A (MAXSON ET AL.) 13 February 1990	1
A	see the whole document ---	2-5
Y	WO 95 00125 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 5 January 1995 see the whole document ---	1
Y	US 4 624 665 A (NUWAYSER) 25 November 1986 see column 3, line 5 - line 24 see column 7, line 29 - line 53 ---	1
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search

22 July 1997

Date of mailing of the international search report

31.07.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 97/00612

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 22, 28 May 1979 Columbus, Ohio, US; abstract no. 174616d, G.P. D' ONFORIO ET AL.: "ENCAPSULATED MICROCAPSULES" page 390; column 1; XP002022220 see abstract & INT. J. PHARM., vol. 2, no. 2, 1979, pages 91-99, -----	1
2		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Int'l. onal Application No

PCT/FR 97/00612

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4900734 A	13-02-90	NONE		
WO 9500125 A	05-01-95	AU 7139594 A		17-01-95
		BR 9407261 A		24-09-96
		CA 2165415 A		19-12-94
		CN 1128947 A		14-08-96
		CZ 9503341 A		13-03-96
		EP 0706381 A		17-04-96
		FI 956073 A		16-02-96
		HU 75670 A		28-05-97
		JP 8511559 T		03-12-96
		NO 955149 A		29-01-96
		PL 312260 A		15-04-96
		SK 158995 A		05-02-97
		ZA 9404325 A		10-02-95
US 4624665 A	25-11-86	US 4810499 A		07-03-89
		US 4834978 A		30-05-89
		US 4687481 A		18-08-87
		US 4927687 A		22-05-90

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den Internationale No  
PCT/FR 97/00612

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K9/48 A61K31/565 A61K31/57

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 4 900 734 A (MAXSON ET AL.) 13 Février 1990	1
A	voir le document en entier ---	2-5
Y	WO 95 00125 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 5 Janvier 1995 voir le document en entier ---	1
Y	US 4 624 665 A (NUWAYSER) 25 Novembre 1986 voir colonne 3, ligne 5 - ligne 24 voir colonne 7, ligne 29 - ligne 53 ---	1 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

2

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 Juillet 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31.07.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den : Internationale No

PCT/FR 97/00612

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 22,  28 Mai 1979  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 174616d,  G.P. D' ONFORIO ET AL.: "ENCAPSULATED  MICROCAPSULES"  page 390; colonne 1;  XP002022220  voir abrégé  &amp; INT. J. PHARM.,  vol. 2, no. 2, 1979,  pages 91-99,  -----</p>	1
2		

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den. : Internationale No

PCT/FR 97/00612

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4900734 A	13-02-90	AUCUN	
WO 9500125 A	05-01-95	AU 7139594 A BR 9407261 A CA 2165415 A CN 1128947 A CZ 9503341 A EP 0706381 A FI 956073 A HU 75670 A JP 8511559 T NO 955149 A PL 312260 A SK 158995 A ZA 9404325 A	17-01-95 24-09-96 19-12-94 14-08-96 13-03-96 17-04-96 16-02-96 28-05-97 03-12-96 29-01-96 15-04-96 05-02-97 10-02-95
US 4624665 A	25-11-86	US 4810499 A US 4834978 A US 4687481 A US 4927687 A	07-03-89 30-05-89 18-08-87 22-05-90